

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

745
N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

EUSTACHE A. SPYRANTIS

Né le 19 Août 1905, à Trébizonde (Mer Noire)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA FORME NERVEUSE DE LA DENGUE

Président : M. GUILLAIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6^e)

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

EUSTACHE A. SPYRANTIS

Né le 19 Août 1905, à Trébizonde (Mer Noire)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA FORME NERVEUSE DE LA DENGUE

Président : M. GUILLAIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6°)

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . . Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . . Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale
 TROISIER . . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE . Parasitologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	} Clinique médicale.	BASSET. . . .	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE		BROCQ. . . .	
AUBERTIN . .		CADENAT. . .	
BRULÉ. . . .		GATELLIER. .	
CHABROL. . .		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY. . . .		MOCQUOT. . .	
DONZELOT . .		MOURE. . . .	
DUVOIR. . . .		QUENU. . . .	
HARVIER. . .		SCHWARTZ. .	
LIAN.		VELTER. . . .	
PASTEUR-VALLERY- RADOT. . . .			
SÉZARY . . .			

MM.	
ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT. . .	
LE LORIER. . .	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER. . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
es dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON BIENFAITEUR, MONSIEUR GEORGES JUÉRY

*Avec nos remerciements chaleureux pour son
affectueuse sollicitude, et l'aide qu'il nous a
si généreusement offerte.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*En bien faible témoignage de vive
affection et de profonde reconnaissance.*

A MON CHER FRÈRE ANDRÉ

Gage de sincère affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

Professeur de Clinique des maladies du système nerveux,
Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Respectueux hommage de reconnaissance,
pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de notre Thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN MÉLISSINOS

Chef des travaux pratiques d'Anatomie Pathologique
à la Faculté d'Athènes,
Assistant étranger à l'Institut médico-légal de la Faculté de Paris.

*Qui a été l'inspirateur de ce travail, en
témoignage de notre respectueuse reconnais-
sance et nos sincères remerciements.*

A TOUS MES MAITRES,

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris.

A MES MAITRES,

de la Faculté de Médecine d'Athènes.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA FORME NERVEUSE DE LA DENGUE

HISTORIQUE

La première épidémie de dengue dont parle l'histoire, a été observée en 1779 au Caire par le chroniqueur Gaberti, qui l'a signalée sous le nom de *mal de genou*.

Vers l'an 1780 un missionnaire français Persin, déclare qu'elle a sévi dans l'Inde, sur la côte de Coromandel. A la même époque elle fut observée par Rush aux Etats-Unis (Philadelphie), qui l'a décrite sous le nom de *fièvre brisante des os* (Break-Bone).

A partir de cette époque la plupart des régions intertropicales sont visitées de temps à autre par la maladie. Endémique dans deux grandes régions du globe, l'Inde Anglaise et l'Amérique Intertropicale, elle peut rayonner dans tous les sens, sans dépasser 42° de latitude Nord, et 40° de latitude Sud.

En 1784 elle apparaît en Europe (Séville et Cadix), où Christobel Cubillas et Mineto de Pintos frappés par la présence constante de l'exanthème lui donnent des dénominations locales expressives : *Colorada*, *Arthrosia*, *Exanthésis*, etc.

Le sud des Etats-Unis, le Mexique, le Brésil, les Antilles, la Guyane et le Pérou, ont été le siège de grandes épidémies en 1820, 1828, 1848, etc.

Calcutta, Bombay, etc., furent atteints à plusieurs reprises en 1824-1826. Elle est signalée au Sénégal par Philipeau en 1845-1848, et en 1853-1856 par Béranger le Petit.

Sa présence est également marquée en Océanie, en Nouvelle-Calédonie en 1884, à Tahiti 1846 et 1885, en Europe (Cadix) 1867, à Gibraltar 1885, en Crète 1881. Aux Indes Néerlandaises la dengue sévit épidémiquement en 1872 et 1875 (Karssen).

En 1853 la dengue réapparaît en Afrique; ses foyers principaux sont la Tripolitaine et surtout l'Egypte où elle reste endémique jusqu'à nos jours, Wauvray la signale en 1877 à Port-Saïd.

Importée d'Egypte, elle se manifeste pour la première fois en Syrie (Tripoli, Alexandrette, Beyrouth) 1855-1889.

Pendant l'année 1888 la dengue étend son domaine en Asie-Mineure, frappe les îles de l'Archipel Grec, et traversant le Bosphore s'implante en Turquie d'Europe, en Grèce (à Smyrne où 150.000 personnes furent atteintes (de Brun); Athènes, Salonique, Constantinople, etc. ont été de même envahies).

Elle est observée à plusieurs reprises en Cochinchine Française, particulièrement en 1901.

Graham signale en 1904 une seconde épidémie en Syrie et en 1914 une nouvelle explosion relatée par de Brun.

Couvy observe deux épidémies à Beyrouth (1920 et 1927) qui ont frappé presque toute la population.

Legendre a publié des observations sur une épidémie de dengue à Hanoï, en signalant l'abondance des stegomyes. Le même auteur en 1918 la signale à Tamatave (Madagascar), au Soudan Français à Bamako en 1926. Suldey et Schumourlo, font mention d'une véritable épidémie. Pervers en 1926 la signale à la marine de Dakar, et Anderson l'observe en 1927 à Tunis.

En Grèce avant l'épidémie de 1927 nous avons eu déjà deux épidémies de dengue; l'une en 1889 et l'autre en 1910 qui ne sévit qu'au Pirée (10.000 cas de dengue). Au mois d'août 1927 on signale une épidémie assez légère en Egypte (Alexandrie). De là, la dengue passe en Grèce, où d'octobre à la fin novembre on en a noté 20.000 cas; à cette époque la maladie ayant subi un temps d'arrêt pendant l'hiver, elle a repris vers le 15 juin 1928 avec une telle intensité que, jusqu'à la fin septembre, plus de 400.000 cas ont été notés dans la région de l'Attique, et 600.000 cas en Boétie (Bensis).

ÉTIOLOGIE DE LA DENGUE

Le rôle des moustiques a été établi par Graham; après des nombreuses recherches effectuées en 1903 à Beyrouth, il arrive à cette conclusion que la maladie est transmise par les piqûres des *Culex fatigans*, et le germe serait un hématozcaire endoglobulaire ressemblant à la *Babesia bigemina*.

En 1907 Ashburn et Graig, après des nombreuses expériences au sujet de l'étiologie de la dengue, font la preuve que, l'agent pathogène de la maladie est un germe invisible passant à travers les filtres, que c'est donc un virus ultra-microscopique. Ces expérimentateurs sont arrivés à transmettre la maladie à des individus sains, au moyen de sérum de malades filtré sur bougie, ou de sang non filtré. Les hémocultures pratiquées pour isoler le micro-organisme sont restées négatives, et le sang des malades ne contenait aucun virus visible.

Graig en 1920 frappé par la ressemblance de la dengue avec la fièvre jaune, s'oriente vers la recherche d'un spirochète analogue au leptospira ictéroïde de Noguchi, qui était admis à cette époque comme étant l'agent pathogène de la fièvre jaune.

A la même époque Couvy à Beyrouth, découvre chez les malades atteints de dengue, un spirochète extrêmement fin, d'extrémités effilées présentant deux ou trois tours de spire et se colorant difficilement par le giemsa; les germes n'ont été vus qu'une ou deux heures avant le début de la fièvre.

Au Brésil, Gomez de Faria en 1923 a retrouvé le même spirochète auquel il a donné le nom de *Leptospira Couvy*.

Le rôle des stégomyies dans la transmission de la dengue, a été démontré à l'aide des expériences de Cleland, Bradley, Mac Donald et Chandler Rice.

Aux Philippines en 1924, Siller, Hall et Hitchens ont confirmé que, l'infection ou la transmission de la dengue, s'opérait uniquement par la *stégomyia fasciata*, et non par le *Culex pipiens* et le *Culex fatigans*, ainsi qu'il était admis antérieurement.

Siller et ses collaborateurs démontrent pendant l'année 1926, que la *stégomyia* s'infecte plus particulièrement pendant les deux premiers jours de la maladie, et une fois infectée, la transmet à l'homme par piquûre.

En 1927 Clavier, Pervers, Henri et Pirot, malgré leurs recherches ne sont jamais arrivés à mettre en évidence des parasites visibles dans le sang de malades atteints de dengue.

Siller et Sallards en Amérique, Montoussis en Grèce, ont trouvé dans le tube digestif des stégomyies infectées une rickettsia ressemblant à la rickettsia Prowazeki.

Enfin les recherches plus nombreuses et plus suivies de Montoussis, Manoussakis, Blanc et Caminopetros en Grèce durant la dernière épidémie, ont démontré et confirmé magistralement le rôle de la *stégomyia fasciata* dans la transmission de la dengue.

Blanc et Caminopetros ont démontré que la *stégomyia* s'infecte plus particulièrement pendant les der-

nières douzes heures d'incubation, et les deux premiers jours de la maladie chez l'homme. Une fois infectée, elle conserve le virus et peut la transmettre pendant toute la durée de sa vie, soit 200 à 222 jours, mais elle n'est pas infectante durant les huit premiers jours datant de son infection.

DÉFINITION DE LA DENGUE

D'après la définition de Aravantinos, professeur à la Faculté d'Athènes, la dengue est une maladie infectieuse aiguë, qui survient par épidémie avec deux paroxysmes fébriles, dont le second est caractérisé par l'apparition d'un exanthème.

CLINIQUE GÉNÉRALE

Période d'incubation : La durée est de trois à six jours.

Période d'invasion : Le début est brusque avec prédominance des phénomènes suivants : céphalée surtout sus-orbitaire, arthralgie, myalgie, osphyalgie.

*La fièvre est précédée de petits frissons qui peuvent se répéter, ou d'un grand frisson qui rappelle le frisson prémonitoire de l'accès paludéen. La température monte rapidement aux environs de $39^{\circ}2$ à 40° et se maintient en plateau. Vers le troisième ou quatrième jour, on observe une chute de la température autour de 37° , chute qui peut durer de une, à quarante huit heures en remontant de nouveau aux environs de 40° . Sur le tracé thermique se forme alors une encoche dont le sommet est en bas; c'est le *V du troisième jour*.*

Le sixième jour elle peut monter de un demi à un degré au-dessus de la température notée 24 heures auparavant, et après une durée de quelques heures elle se termine dans la plupart des cas par crise.

En général l'élévation de la température ne s'accompagne pas d'une augmentation des pulsations cardiaques. Dans la majorité des cas, le pouls est plein et régulier.

La tension artérielle est aux environs de 7,5-5 (Vaquez-Laubry).

L'Eruption manque rarement (80 % des cas). Le deuxième jour de la maladie on peut observer une rougeur diffuse de la peau commençant par la face, le cou, le thorax, ou par les extrémités des membres, et d'une étendue plus ou moins variable. Cette éruption n'a pas les caractères d'un exanthème typique. Elle apparaît en une ou deux heures et elle est très fugace. (*Initial rash*). L'éruption du cinquième au sixième jour au contraire est plus tenace et présente tous les caractères d'un exanthème typique (*Terminal rash*); elle se présente à la face, au cou, au thorax, aux membres, etc.; celle-ci est polymorphe, le plus souvent morbiliforme ou scarlatiniforme.

La desquamation se fait sous forme de très petites squames minces, furfuracées.

L'infection des conjonctives est très accusée.

A l'examen des différents organes, on observe :
1° *Tube digestif* : La langue est pâteuse et quelquefois scarlatineuse. L'anorexie est complète, le voile du palais est parfois tuméfié et rouge, ou concomitant avec une angine érythémateuse.

La maladie est accompagnée fréquemment de constipation, de nausées, de vomissements alimentaires ou liquides.

La rate est normale; le foie quelquefois augmenté de volume.

2° *L'appareil respiratoire* reste en général indemne. Les hémoptysies ne sont pas rares, mais elles proviennent d'une tuberculose, qui a reçu un coup de fouet.

3° *L'examen du sang* montre une leucopénie; le taux varie de 1.000 à 3.000 globules blancs par millimètre cube, avec augmentation des mononucléaires dont le taux varie de 30-50 %. D'après Harnet pendant la convalescence on observe une éosinophilie à 10 %.

4° *Appareil urinaire* : L'albuminurie est un signe constant. Les urines, rares et foncées au début, augmentent de quantité après le troisième jour. Pendant la crise une polyurie a été parfois remarquée (1.500-2.000 centimètres cubes).

5° *Appareil génital* : La majorité des femmes ont des troubles dans la régularité de leurs périodes cataméniales pendant toute la durée de la maladie.

6° Le système nerveux sera étudié ultérieurement.

Formes cliniques

On distingue : 1° *Forme complète*, où tous les symptômes sont largement représentés.

2° *Forme gastrique*, caractérisé par l'état saburral avec vertige; la température est moyenne, l'éruption fait défaut.

3° *Forme céphalalgique*, qui se caractérise par une céphalée tenace et ce symptôme combiné à la rachialgie présente les caractères de la méningite.

4° *Forme éruptive* qui peut être fébrile ou apyrétique.

5° *Forme rhumatismale* caractérisée essentiellement par des douleurs violentes au niveau des articulations.

6° *Forme hémorragique* qui se caractérise par une congestion de tous les organes.

7° *Forme néphritique* qui a été fréquemment observée pendant la dernière épidémie, avec albuminurie, hémoglobinurie ou rétention d'urine.

8° *Forme nerveuse* caractérisée par une excitabilité psychique, délire violent, insomnie ou hypersomnie.

9° *MM. Floras et Portokalis*, notent une forme *hypervagotonique*, qui serait due à une insuffisance surrénalienne et qui se caractérise par une bradycardie, pouvant aller jusqu'à 40 pulsations par minute, malgré une température de 39°-40°; par une hypotension (8-5), une asthénie, des troubles respiratoires et gastro-intestinaux, sueurs, points douloureux épigastriques, le réflexe oculo-cardiaque est positif; la raie blanche de Sergent a été fréquemment observée.

Les complications qu'on peut observer sont : L'épistaxis, l'hémorragie des gencives, la pneumonie de décubitus. La parotidite aiguë unilatérale est une complication assez fréquente. Chez les anciens ulcéreux, la gastralgie a été remarquée avec une fréquence relative. D'autres malades présentaient un syndrome dysentérique franc, avec ténesme intense, selles muco-sanguinolentes et méloena.

Dans les complications fonctionnelles du foie, on observe une insuffisance hépatique; elle se manifeste par un subictère allant jusqu'à un ictère franc.

Une albuminurie légère (0,10-0,40 p. 1.000) est presque constante; quelquefois cette albuminurie est intense (12 à 14 gr. par litre). Ces complications urinaires, ont été observées chez des sujets ayant eu jadis une altération du rein. L'orchite est une complication, qui survient assez fréquemment ; de même il est intéressant à noter que la dengue donne un coup de fouet aux anciens uréthro-gonococciques mal soignés.

Les complications du système nerveux seront étudiées ultérieurement.

Pronostic

Le pronostic de la dengue est en général bénin. Cette bénignité est loin d'être absolue; il y a en effet beaucoup de facteurs de gravité : L'âge du malade, le diabète, l'hypertension, les maladies préexistantes, de même que tout excès, la fatigue et l'abus de l'alcool, ont un retentissement fâcheux sur l'état du malade pendant la dengue.

Rechutes

Les rechutes sont assez fréquentes. Le Professeur Bensis en distingue deux formes : Une précoce, qui survient vers le troisième ou quatrième jour après la chute de la température, et une autre tardive vers le 12^e jour.

Diagnostic différentiel

1° *La rougeole*, mais le signe de Koplick et le catarrhe oculo-nasal facilitent le diagnostic.

2° *La grippe*, qui par son début brusque ressemble à la dengue, mais l'absence d'exanthème et son apparition saisonnière, permettent son élimination.

3° *Le paludisme*, qui se caractérise par des frissons, chaleur et des sueurs, par l'action spécifique de la quinine et surtout par la présence d'hématozoaires dans le sang.

4° *La méningite aiguë*, qui est accompagnée de céphalée, vomissements, constipation, photophobie, raideur de la nuque; mais la ponction lombaire permet de faire le diagnostic.

5° *La fièvre à pappatacis ou de trois jours*. Dans cette maladie les articulations restent libres, la fièvre cesse le troisième jour sans apparition ni d'exanthème pharyngien, ni d'exanthème, ni de desquamation consécutive.

6° *La fièvre jaune*. Dans les pays où elle sévit elle peut être confondue avec la dengue par son début brusque avec douleurs aux extrémités, céphalagie, myalgie, frissons, douleurs lombaires, fièvre et rechute de la température, mais vers le troisième jour apparaît l'ictère, accompagnée souvent de l'hématémèse intense et caractéristique. La *bradycardie* d'ailleurs et l'*albuminurie*, sont dans cette maladie plus marquées, et l'absence d'exanthème facilite le diagnostic.

7° Le diagnostic différentiel est facile à faire avec la scarlatine, variole, rhumatisme articulaire aigu, lumbago, la goutte et les fièvres typho-paratyphoïdes.

LA FORME NERVEUSE DE LA DENGUE

Pendant l'épidémie de dengue, le système nerveux fut gravement atteint. Des hémorragies, des inflammations et des dégénérescences, furent constatées au cours des autopsies. Les études histologiques de ces lésions ont démontré que des réactions prononcées et même graves, furent provoquées sur le système nerveux.

Chez les syphilitiques, de sérieuses complications nerveuses viennent se greffer, ayant surtout comme point de départ les vaisseaux.

D'après le tableau clinique exposé par Papastrigakis, à qui nous faisons de larges emprunts, et l'étude anatomo-pathologique faite par Mélissinos, nous pouvons à juste titre conclure que, le virus filtrant de la dengue provoque *une vraie encéphalite*, qui peut se présenter au point de vue anatomique, soit comme uniquement parenchymateuse, soit être accompagnée d'un purpura hémorragique de l'encéphale.

Tsiminakis cite des cas aigus d'encéphalite au cours de la dengue, avec issue fatale. D'autres malades furent atteints de troubles psychiques divers, et trois cas d'épilepsie due à la dengue furent observés par lui.

Dimissas cite un autre cas d'épilepsie à la suite de la dengue.

Coskinas trouve que la dengue chez des sujets pré-disposés, donne toute une série de troubles neuro-psychiques, qui sont plus graves, lorsque des lésions anatomiques préexistaient dans le cerveau.

Triantaphyllides cite trois cas de réactions méningées et myélitiques. Cet auteur considère que les lésions anatomiques sont seulement d'ordre hémorragique, provoquées par l'action directe du virus sur les vaisseaux.

En étudiant la symptomatologie de la forme nerveuse de la dengue, nous voyons qu'on trouve des *troubles de la sensibilité, de la motilité, du système nerveux végétatif, et des troubles psychiques.*

Troubles de la sensibilité :

La dengue est suivie des névralgies diverses intenses, comme la céphalalgie sus-orbitaire et la rachialgie qui est surtout localisée dans la région lombaire.

La névralgie due à la dengue est rarement localisée. Néanmoins, de Wilde cite un cas de localisation sur le nerf radial, mais pour cette forme la prédisposition joue un grand rôle.

Par contre l'allure arthralgique au genou et aux autres articulations est constante.

D'ailleurs les malades tachent de prendre des positions qui puissent soulager leurs douleurs. Ces névralgies, s'accompagnent parfois d'hyperesthésie marquée.

Parmi les troubles de la motilité on constate, les crampes musculaires très douloureuses, se localisant surtout aux jambes, et de la faiblesse musculaire générale, ressemblant à l'asthénie de l'insuffisance surrénale.

Le système nerveux végétatif est aussi atteint. C'est surtout le parasymphatique qui est le plus lésé.

D'ailleurs des foyers inflammatoires, constatés par Mélissinos (Figure 5) au noyau du pneumogastrique, expliquent bien les phénomènes cliniques d'irritations nerveuses; telles que la bradysphygmie, l'hypotension artérielle, les vomissements, la constipation, les sueurs, les vertiges, les crises gastriques, les entéralgies et les troubles du sommeil (insomnie, somnolence, cauchemars).

Des troubles psychiques apparaissent aussi, mais s'observent plutôt chez des sujets prédisposés.

Pendant la période d'état, on a constaté des délires aigus, des troubles du caractère et d'autres troubles d'ordres élémentaires, comme l'amnésie, les kinesi-thésies paresthésiques, l'onirisme, la confusion mentale et la mélancolie. Pendant la période de convalescence, le grand affaiblissement de l'état général va de pair avec les élaborations psychiques. L'aboulie et l'inattention pour le travail intellectuel, sont à peu près constantes.

Localisations nerveuses au cours de la Dengue :
D'après Papastratigakis et d'autres auteurs, les localisations et complications de la dengue, se présentent soit chez des sujets n'ayant eu avant cette infection aucune lésion du système nerveux, soit au contraire chez des malades déjà atteints d'autres lésions nerveuses. Les complications de la dengue sont nombreuses; citons par exemple : Les polynévrites, les diplégies de la face, ainsi que des hémiplegies sensitives (troubles de la sensibilité des membres, avec paralysie du côté opposé de la face); Des névraxites au cours desquelles le névraxe, depuis le cerveau, jusqu'à sa périphérie est atteint, et des méningites

séreuses, se manifestant par des phénomènes méningés intenses, avec syndrome labyrinthique.

De vraies encéphalites typiques ont été rapportées par d'autres, parmi lesquels on peut citer M. Mélinos. Ces derniers cas furent vérifiés anatomiquement; de plus on a constaté que les malades les plus atteints d'encéphalite étaient des sujets déjà porteurs de lésions nerveuses antérieures.

De même on trouve chez les alcooliques et les syphilitiques, des complications graves : hématomyélie, myélite transverse, encéphalite, hémorragie cérébrale. Chez les anciens épileptiques déjà en traitement, depuis assez longtemps, ne présentant pas de crises, on voit celles-ci réapparaître au cours de la dengue.

Pareilles aggravations furent constatées chez les Parkinsoniens post-encéphalitiques et les anciens hystériques. Par contre, le Professeur Pampoukis cite un cas de Parkinson post-encéphalitique, où juste après la dengue, l'amélioration tant des symptômes nerveux, que des syndromes psychiques était telle, qu'on croyait à une restitution complète. Pourtant un mois après la convalescence de la dengue, l'état Parkinsonien est revenu, mais l'état général s'améliorera remarquablement. Il cite encore un autre cas : Un ancien syphilitique, qui avait une hémiplegie et était atteint de paralysie générale, présenta durant la période d'état de la dengue, une confusion mentale intense, avec délire et phénomènes méningés; vingt jours après, examinant de nouveau le malade, Pampoukis, constata, la disparition de tous les symptômes d'hémiplegie.

Les complications psychiques qu'on a observées

consistaient : en délires aigus et subaigus, état de dépression mentale progressive, des confusions mentales prononcées et syndromes maniaco-dépressifs.

Au maximum la localisation nerveuse de la dengue, donne de la confusion mentale, avec perte de l'orientation dans l'espace et dans le temps, accompagnées de délire pseudesthésique, d'angoisse, d'anxiété et d'onirisme, qui va de pair avec l'altération des cellules ganglionnaires. Dans certains cas cet état aigu s'aggrave lors de la cédation de la dengue, pour se transformer à un état de mélancolie simple ou délirante, accompagné d'un état général lamentable. Mais habituellement tous ces symptômes disparaissent peu à peu et, évoluent vers la *restitutio ad integrum*.

Comme nous l'avons dit précédemment, le Professeur Pampoukis, dans un travail remarquable sur la dengue, a rapporté trois cas d'un très grand intérêt, dans lesquels des troubles organiques nerveux s'amélioraient après la maladie. Dans son travail cet éminent maître n'étudie que les lésions dégénératives pour expliquer le mécanisme de cette amélioration.

A notre avis, l'existence de ces foyers inflammatoires, ne contredit en rien la si belle explication donnée par Pampoukis, d'après laquelle des ferments leucocytaires, ou le virus de la dengue lui-même, ont une action dissolvante sur les lésions organiques pré-existantes. Pampoukis insiste sur l'action vasodilatatrice du virus, explique le dénouement possible des vasoconstrictions préexistantes, et reconnaît l'action irritative du virus, sur le parasymphatique. La disparition des lésions organiques, pouvait aussi être favorisée par l'extravasation des leucocytes et de leurs ferments constatées par Mélissinos.

OBSERVATION I

J. K... âgé de 27 ans, étudiant en médecine, entre à l'hôpital, service de M. le Professeur Bensis le 12 juillet 1928.

Le début de la maladie remonte au 10 juillet. A cette époque, le malade fut pris d'une céphalée intense avec arthralgie et asthénie générale, suivie bientôt d'une élévation de la température à 39°.

La persistance de ces troubles, oblige le malade d'être hospitalisé.

A son entrée la température est à 38°, le pouls bat à 85 et la respiration est à 23 la minute.

Antécédents : Paludisme en 1921.

Inspection : L'aspect général du malade est bon. La langue est rouge, les conjonctives sont injectées. On observe aux bras et à la face antérieure du tronc, un exanthème diffus scarlatiniforme.

Palpation : Le ventre est flasque et indolore. Le foie est légèrement augmenté de volume, la rate est palpable.

La pression artérielle est de 10-6.

Aux poumons rien de spécial.

Les urines sont claires, avec traces d'albumine, sucre=0, urée=31,025, acide urique=2,2%, chlorures=2 %, indican=traces.

L'anorexie est complète avec constipation. Le malade se plaint de céphalée, de nausées et de vertiges.

A minuit, le premier jour de son entrée à l'hôpital, le malade présente des phénomènes d'excitation avec fatigue, lesquels le lendemain donnent naissance à un état maniaque complet, avec des spasmes épileptiformes des extrémités. En présence de ces phénomènes encéphalitiques, on pratique une ponction lombaire ; on retire 29 cm³ d'un liquide clair, légèrement hypertendu, avec des traces d'albumine et de sucre et sans microbes, mais il y a abondance de lymphocytes dont le chiffre dépasse 400 à la cellule de Nageotte.

Par la suite, la température monte à 41°, l'état général et l'état maniaque s'aggravent, les spasmes épileptiformes deviennent plus fréquents, mais sans phénomènes méningés. A ces accidents fait suite un état comateux avec dyspnée et respiration du type Cheynes-Stokes.

Ces symptômes persistant, le malade succombe le troisième jour de son entrée à l'hôpital.

Examen histologique

Etude des circonvolutions cérébrales : Cet examen révèle une hémorragie méningée sous-choroïdienne, avec des foyers hémorragiques dans et au-dessous de la choroïde, accompagnés de phénomènes exsudatifs. Les cellules nerveuses des circonvolutions et des noyaux présentent une dégénérescence albuminoïde, avec une dilatation prononcée de l'espace péri-cellulaire. De même on observe de la *tigrolyse centrale* avec des noyaux œdématisés, ou *totale* où les noyaux présentent des phénomènes de pycnoses.

Dans la substance blanche, on trouve des capillaires thrombosés, ou des vaisseaux présentant des foyers inflammatoires caractéristiques, composés de leucocytes, de globules rouges et de gliocytes.

En d'autres endroits de la substance blanche, on observe des foyers péri-vasculaires, composés exclusivement de leucocytes ayant la forme d'abcès miliaires. Ces foyers siègent au-dessous des circonvolutions et au plancher du troisième ventricule, à la protubérance, au noyau du moteur oculaire externe et au noyau du pneumo-gastrique dans le bulbe. Ces foyers étaient composés non seulement de gliocytes et de leucocytes, mais encore d'érythrocytes.

C'étaient des foyers uniques ou multiples, séparés entre eux par la substance nerveuse, le vaisseau se trouvant au centre ou à la périphérie. Les vaisseaux gorgés de leucocytes, d'érythrocytes et de monocytes, avaient leurs cellules endothéliales altérées.

De ce qui ressort de la lecture de l'observation clinique, du protocole d'autopsie et l'examen histologique, il s'agissait d'un cas, où les lésions inflammatoires et hémorragiques prédominaient, ayant leur siège au système nerveux central.

Ainsi nous sommes en présence d'un cas d'encéphalite aiguë au cours de la Dengue, suivie d'hémorragies cérébrales et de dégénérescences prononcées non seulement au système nerveux central, mais dans tous les organes parenchymateux.

OBSERVATION II

P... âgé de 21 ans, entre à l'hôpital, service de M. le Professeur Livieratos le 28 août 1928.

Le début de l'affection remonte au 16 août. Jusqu'à cette époque le malade était bien portant et vaquait régulièrement à ses occupations, quand il fut pris d'une céphalée intense, avec nausées sans vomissements, douleurs diffuses du corps localisées surtout dans la région lombaire et suivies quelques heures après, d'une élévation de température.

Ces symptômes ont duré cinq jours, puis ont disparu, amenant une chute de la température à la normale.

Le 25 août, quoique bien portant, il remarque à la face et aux membres supérieures des taches hémorragiques, de couleur allant du rouge foncé au vert, et de la dimension d'une tête d'épingle ou d'une lentille ; ces taches envahissent bientôt tout le corps, ce qui entraîne l'hospitalisation du malade.

Antécédents personnels : Rougeole à l'âge de 20 ans. Aucune trace de syphilis acquise ou héréditaire.

A son entrée, la température est de $37^{\circ},2$; le pouls bat à 76 ; la respiration est à 22 la minute.

La langue et la muqueuse buccale, présentent des ecchymoses de dimensions variables.

On perçoit les pulsations cardiaques dans le 5^e espace intercostal. A la percussion, les limites du cœur à droite, sont au bord gauche du sternum, et en haut, à la partie inférieure du 4^e espace intercostal ; à l'auscultation, le 2^e bruit est assourdi.

Le pouls est mou, ralenti, hypotendu.

A l'auscultation des poumons, on entend sur toute l'étendue du thorax, des râles secs et sous-crépitaux ; la respiration aux sommets est soufflante.

L'extrémité supérieure du foie, atteint le bord supérieur de la 6^e côte ; son extrémité inférieure palpable pendant la respiration profonde.

L'extrémité supérieure de la rate atteint la huitième côte ; son extrémité inférieure n'est pas palpable.

Les jours suivants, la température oscille entre $37^{\circ},2-38^{\circ}$; le pouls entre 60 et 88 ; les respirations sont de 26 à la

minute. L'état général n'est pas grave, mais il y a persistance des taches hémorragiques de la peau, et des ecchymoses des différentes muqueuses, surtout buccale. Ces accidents sont accompagnés des épistaxis répétées et des hématuries, ce qui déprime le malade. L'état des autres organes reste stationnaire.

30/8/28-1/9/28 : On soumet le malade au régime lacté, en lui administrant du chlorure de calcium en injection intraveineuse et per os ; malgré cette thérapeutique l'état général ne s'améliore pas, les hémorragies et les hématuries deviennent de plus en plus abondantes et répétées ; la température oscille entre 37°8 et 38°8, les pulsations sont de 112, la respiration 30 à la minute.

Ces symptômes ayant persisté, le malade décède le 2/9/28.

Examen histologique : Révèle une hémorragie sous-arachnoïdienne entre les circonvolutions cérébrales. On trouve de plus par endroits, de petites hémorragies de la choroïde, qui pénètrent dans la substance corticale et même jusqu'à la couche des grandes cellules pyramidales ; sur ces parties on peut aussi constater des phénomènes réactionnels et inflammatoires, tels que des amas leucocytaires et lymphocytaires avec réaction de la glie.

En général on observe un œdème diffus de la substance corticale des circonvolutions cérébrales ; dans la substance blanche on remarque des petites hémorragies périvasculaires ; de même on observe des thrombus dans les vaisseaux capillaires de la corticale. Des hémorragies plus marquées se rencontrent au niveau du corps du noyau coudé, au pont de varole et près du quatrième ventricule. Il en est de même dans la substance des pédoncules supérieurs du cervelet, autour de l'aqueduc de Sylvius et aux tubercules quadrijumeaux antérieurs. Habituellement au centre de ces foyers hémorragiques, se trouvent des capillaires, ayant l'endothélium altéré par une dégénérescence albuminoïde, qui le rend œdématié ; de même le noyau profondément altéré ne se colore pas.

Dans la plupart de ces capillaires, les lymphocytes abondent, formant ainsi des foyers miliaires inflammatoires, accompagnant et non consécutifs de purpura hémorragique constaté.

Les cellules ganglionnaires de la substance corticale et des noyaux gris, sont sensiblement altérés, avec *tigrolyse partielle* ou *tigrolyse totale*.

On remarque les mêmes lésions à la moelle épinière.

De l'examen de ce cas, ressort qu'il s'agissait ici d'un purpura hémorragique généralisé. L'examen histologique, nous a montré des foyers inflammatoires diffus au système nerveux central.

Par ailleurs, les mêmes foyers se trouvaient au cœur, formant une myocardite aiguë interstitielle, et aux reins avec un commencement de malpighionéphrite.

ÉTUDE CRITIQUE DE L'ENCÉPHALITE

Si l'on veut examiner de près l'anatomie pathologique de la dengue, on est obligé de constater que les lésions ne sont pas toujours les mêmes, étant en relation directe avec l'évolution et la gravité de la maladie.

L'intensité du virus, la prédisposition du sujet et l'état antérieur des organes, sont les facteurs principaux de l'apparition des différentes formes anatomo-cliniques. Ainsi Méliissinos, dans sa thèse d'Athènes, arrive aux conclusions suivantes : « D'après notre étude, nous pouvons distinguer trois types anatomo-pathologiques différents de la maladie : 1° Le type dégénératif; 2° Le type hémorragique; 3° Le type inflammatoire ».

Le type dégénératif est le mieux connu; quelques rares autopsies antérieures à la dernière épidémie avaient permis de le reconnaître; les auteurs grecs, Catsaras, Photakis et Méliissinos, l'ont confirmé. Il s'agit de lésions bénignes siégeant aux organes parenchymateux et glandulaires et allant de la simple dégénérescence albuminoïde, jusqu'à la dégénérescence graisseuse.

Le système nerveux central présente les mêmes altérations; ce type correspond à une intensité moyenne du virus. L'évolution de la maladie est habituellement normale, sauf au cas où existent des altérations graves antérieures des organes, pouvant provoquer des complications et amener une issue fatale. .

Ce chapitre fera l'objet d'une communication avec le Docteur Méliissinos.

Mais en dehors de ce type diffus habituel pendant la pandémie en Grèce en 1928, les cliniciens ont eu l'occasion de voir d'autres formes; la forme hémorragique et la forme inflammatoire. En fouillant la bibliographie de cette époque, on peut constater dans les différentes communications, combien ces deux formes furent fréquentes. Ces deux formes furent la conséquence d'une virulence exagérée de la maladie, avec atteinte des centres nerveux et du tissu réticulo-endothélial. Les troubles circulatoires consistant en hypéremies et hémorragies peuvent s'expliquer : 1° par une action locale du virus; 2° par une action à distance. Ainsi pour la première, les recherches histologiques de Méliissinos ont démontré que les cellules endothéliales des différents vaisseaux étaient altérées, expliquant ainsi une action directe du virus sur la paroi vasculaire. Ces constatations sont d'accord avec les travaux du professeur Georgopoulos, sur le système circulatoire pendant la dengue.

L'action à distance du virus, sur le système circulatoire est tout aussi plausible, étant donné que Méliissinos a pu trouver des foyers inflammatoires, au noyau du pneumogastrique. Reste à étudier la forme inflammatoire; celle-ci a provoqué une foule de discussions. Plusieurs auteurs s'accordent pour soutenir que les réactions inflammatoires ne furent que des complications secondaires, ou les réveils d'anciens foyers; même Catsaras et Photakis au cours de leurs études anatomo-pathologiques, n'ont pas constaté de réactions inflammatoires; ils concluent à la non existence de cette forme.

Méliissinos ayant particulièrement poursuivi l'étude histologique du système nerveux central, a pu pré-

senter dans sa thèse des cas de foyers classiques d'inflammation de la dengue. Nous sommes d'accord avec le Professeur Catsaras pour dire qu'au cours de la dengue, l'organisme ne s'est pas défendu à l'aide d'une réaction leucocytaire, mais grâce à une formation d'anticorps. D'ailleurs les travaux de Condoleon et Joannides, ont démontré l'altération profonde des cellules leucocytaires, en démontrant une action leucotoxique du virus de la dengue.

Par contre on a pu constater une lymphocytose au cours de la maladie, et d'après les recherches histologiques de Mélissinos, dans les foyers inflammatoires, l'infiltration lymphocytaire prédominait sur celle des leucocytes, sauf dans des petits foyers, formés de leucocytes, et revêtant la forme d'abcès miliaires, comme cela ressort des figures 3 et 4.

Nous ne voulons pas évidemment, classer la dengue dans les rangs, des maladies à lésions anatomiques spécifiques, ou pathognomoniques, et d'ailleurs nous ne sommes pas d'accord avec Photakis, qui en trouvant une ressemblance entre certaines lésions, veut en faire un critérium diagnostique. Les lésions de la dengue, ne peuvent avoir aucune spécificité.

Parmi les cliniciens, Bensis fut le premier à insister sur l'existence, d'une forme inflammatoire au cours de la dengue, en rapportant des cas de néphrites, dues à la dengue. Les recherches de Mélissinos ont démontré l'exactitude de son opinion; ainsi, en dehors des cas d'encéphalite, il a pu trouver des myocardites, et des malpigionéphrites.

Si la forme inflammatoire a eu son lieu de prédilection sur le système nerveux central, c'est en raison du neurotropisme du virus filtrant de la dengue. C'est

justement de cette action prédominant au système système nerveux central que nous allons nous occuper; mais avant d'entreprendre la discussion, nous jugeons utile de récapituler nos deux observations :

Dans la première, on constate macroscopiquement aussi bien à la base du cerveau, que sur les circonvolutions un oedème diffus, de la congestion et des foyers hémorragiques, qui existent même à l'intérieur de la substance blanche et des noyaux gris. Le liquide céphalo-rachidien est augmenté et hémorragique; mêmes lésions à l'épendyme ventriculaire.

D'après l'examen histologique, nous pouvons classer les lésions, en foyers hémorragiques et inflammatoires. Les foyers hémorragiques étaient localisées soit aux méninges, soit à la corticale, soit dans la substance blanche; elles étaient diffuses, ou sous forme de purpura hémorragique. Les vaisseaux étaient situés dans le centre des foyers hémorragiques, ou étaient excentriques.

En général la paroi vasculaire était lésée et autour de ces vaisseaux existaient des globules rouges, avec ou sans leucocytes. Par endroits, il y avait des vaisseaux avec des thrombus hyalins, et enfin on se trouvait en présence de vaisseaux, qui donnaient nettement l'impression d'être atteints d'état inflammatoire, en raison de leurs engorgement par des érythrocytes, des leucocytes, des lymphocytes, des lésions pariétales et le commencement de la diapedèse.

Enfin on trouvait d'autres foyers inflammatoires, situés à trois endroits différents : 1° aux méninges; 2° à la corticale et aux noyaux gris; 3° à la substance blanche.

Ces formes réactionnelles, jouaient tantôt un rôle primordial, tantôt un rôle secondaire; ainsi par exemple aux méninges la diapedèse leucocytaire se mêlait à l'hémorragie, tandis que dans les substances blanche et grise, on avait un type tout à fait différent, qui ici revêtait une forme purement inflammatoire.

Ces foyers étaient constitués par des infiltrations leucocytaires prononcées, sous formes d'abcès milliaires autour des vaisseaux, ou par des infiltrations locales constituées par des leucocytes, des cellules gliomateuses néoformées, avec ou sans érythrocytes. Nous insistons sur le fait que nous n'avons jamais observé de ramollissements cérébraux.

Dans la seconde observation, on se trouve en présence d'un type hémorragique de la dengue, et l'infiltration qui suit ne se borne pas au système nerveux central, mais on la trouve aussi au cœur, sous forme d'une myocardie interstitielle, et aux reins sous forme d'une malpighio-néphrite aiguë à son début.

Dans ce second cas, on se trouve en présence d'un mélange de types inflammatoires et hémorragiques, des infiltrations leucocytaires tant dans les méninges, que dans la substance corticale.

A d'autres endroits, on se trouve en présence d'infiltrations cellulaires, qui rappellent franchement les foyers inflammatoires de la première observation, et qui sont tout à fait indépendants des foyers hémorragiques. En tous cas, on peut constater des lésions endothéliales, tant sur les vaisseaux des foyers hémorragiques, que dans ceux des foyers inflammatoires.

De même les espaces péri-vasculaires, et péri-nevraux sont dilatés et altérés.

Nous croyons utile, afin de pouvoir parler d'une encéphalite d'après l'étude des lésions, de comparer nos constatations à ceux d'autres maladies infectieuses. Nous faisons cette comparaison, en nous basant sur l'article de *Weimann*, dans le traité des maladies mentales (anatomie des psychoses). Si on parcourt ce chapitre, on constate que les lésions trouvées par Méliissinos, correspondent à ses descriptions.

Ainsi, Méliissinos a trouvé des troubles circulatoires (oedème, congestion, hémorragie), des altérations dégénératives des cellules nerveuses, des vaisseaux gorgés de leucocytes et de lymphocytes, et dont l'endothélium était altéré.

A d'autres endroits, on trouvait sur les petits vaisseaux des thrombus hyalins, et par suite des lésions de la gaine péri-vasculaire, une infiltration de la substance nerveuse, avec une réaction locale, traduite par une propagation de la névroglie et des cellules adventitielles des vaisseaux.

Nous avons pu constater, l'état réactionnel des leucocytes et lymphocytes des méninges, décrit par *Osekî*, et qui se propageait aussi à la substance grise des circonvolutions cérébrales.

Il est connu, que les hémorragies méningées, au cours des maladies infectieuses, dépendent de lésions vasculaires, mais elles ne masquent pas totalement les lésions inflammatoires.

Dans ces cas, à cause de la mort rapide, l'état inflammatoire méningé n'était pas d'une telle intensité, qu'on pût parler d'une méningite grave ou purulente, et le purpura cérébral n'était pas dû à une action thrombosante des vaisseaux. Il est à noter que, dans

ces cas il n'y avait pas de graves lésions cellulaires; par contre ainsi que dans d'autres maladies infectieuses, et particulièrement purulentes, on se trouvait en présence de petits foyers miliaires leucocytaires, malgré qu'il ne s'agissait pas d'une infection purulente.

Dans ces cas, ainsi que cela se présente pour d'autres encéphalites, à côté des infiltrations cellulaires, on trouvait des hémorragies et du purpura hémorragique; mais ce dernier, n'est pas toujours bien caractéristique, et c'est pourquoi nous ne pouvons pas attribuer la formation des gliocytes et surtout les foyers purulents inflammatoires, au purpura hémorragique cérébral.

D'ailleurs cette infiltration leucocytaire n'apparaissait nullement comme appartenant à une réaction secondaire, compliquant le purpura, mais au contraire comme une lésion primaire, dans laquelle on constatait l'engorgement des vaisseaux et des gaines péri-vasculaires par des leucocytes, avec envahissement de la substance cérébrale.

Au surplus ces infiltrations n'étaient pas autour des foyers de purpura, comme c'est le cas dans la réaction secondaire. Ainsi se basant sur les observations cliniques antérieures, et sur les observations de Mélissinos, nous pouvons dire que, pendant la pandémie en Grèce, le virus de la dengue a eu, comme lieu de prédilection, le système nerveux central, avec des lésions variées d'après son intensité d'une part, et d'après la prédisposition et les lésions antérieures d'autre part.

C'est pourquoi les hygiénistes ont parlé du neurotropisme de la dengue; les cliniciens ont distingué une forme nerveuse, et, les recherches histologiques de

Mélessinos, ont démontré l'existence d'une vraie encéphalite.

D'autre part le système végétatif était aussi atteint, tant le sympathique, que le para-sympathique; ainsi Mélessinos a trouvé des foyers inflammatoires, dans le noyau du pneumogastrique, avec altération des cellules ganglionnaires.

Ces foyers inflammatoires suffisent à eux seuls, pour expliquer l'hyperémie générale, constatée pendant la dengue.

Néanmoins, le virus malgré cette action indirecte à distance sur le système circulatoire, a exercé aussi une action locale directe sur la paroi vasculaire, comme cela ressort de l'étude histologique, faite par Mélessinos, et de l'étude clinique fait par le Professeur *Georgopoulos* (Phénomène de Rumpel-Leede).

Par cette hyperémie (qu'elle soit d'origine neurogène ou myogène), la diapedèse est notablement facilitée, et une grande quantité du virus, est apporté (phénomène de Morawitz-Denecke, *Georgopoulos*) jusqu'au système nerveux central; celui-ci selon la toxicité du virus, et la résistance locale, donne tantôt de simples dégénérescences, tantôt des lésions plus graves, consistant en des hémorragies superficielles ou profondes, diffuses ou ponctuées, tantôt en réactions inflammatoires, revêtant une forme d'encéphalite franche. C'est justement sur cette encéphalite que nous insistons, pour la distinguer des formes hémorragiques avoisinant ou coexistant.

D'après la conception d'Aschoff sur l'inflammation, nous pouvons considérer nos constatations, comme la preuve d'une pure réaction défensive de l'encéphale,

contre l'invasion du virus. Au fait, tant la néoformation des cellules névrogliales que l'exsudation leucocytaire, ne prenaient l'aspect ni d'une rénovation ni d'une cicatrice, comme c'est le cas dans les pseudo-encéphalites des auteurs allemands, au cours des ramollissements cérébraux.

Hugo Spatz insiste à juste titre en disant que, pour l'encéphalite, il ne faut pas seulement trouver les lésions anatomiques, mais chercher leurs origines au point de vue étiologique, et les prouver.

Dans nos cas, nous nous trouvons dans l'impossibilité de mettre en évidence l'agent pathogène, étant donné que les spécialistes le considèrent comme un virus filtrant, et nous nous bornons seulement à la description anatomique.

L'éclectisme avec lequel le système nerveux fut atteint par le virus, nous permet de considérer ce dernier, comme neurophile et agissant probablement à distance sur d'autres organes.

D'ailleurs toutes les lésions anatomiques décrites ci-dessus correspondent exactement à la conception d'encéphalite franche; d'autant plus que, dans les observations citées, nous n'avions pas de ramollissements du parenchyme nerveux, pouvant expliquer par une action cicatricielle et neurophagique, l'infiltration cellulaire et la réaction gliomateuse.

Au contraire, ces constatations seules suffisent à prouver la réaction défensive du système nerveux, et à démontrer leur origine inflammatoire; en effet il y avait de l'hyperémie, les vaisseaux étaient gorgés de leucocytes, leur endothélium lésé; la gaine périvasculaire remplie par des cellules émigrées des vais-

seaux, qui infiltraient ultérieurement le parenchyme nerveux. En dehors de cela, la réaction locale faisait apparaître des cellules gliomateuses néoformées et du tissu mésodermique d'origine périvasculaire.

C'est sur l'ensemble de ces phénomènes cliniques et anatomiques, que nous nous sommes basés, pour considérer toutes ces lésions comme d'origine inflammatoire franche. Ceci nous a permis de parler d'une encéphalite, malgré le purpura hémorragique, qui accompagnait ces lésions, et qui pouvait faire croire à une encéphalite hémorragique, considérée par tant d'auteurs, comme une pseudo-encéphalite.

CONCLUSIONS

D'après notre exposé, nous pouvons conclure :

La dengue est une maladie épidémique, à virus filtrant, transmise par la piquûre de *Stégomyia fasciata*.

Le virus filtrant, donne une riche symptomatologie clinique, de cette maladie infectieuse.

Ce virus peut atteindre tout l'organisme, mais il manifeste une certaine prédilection, pour le système nerveux central et périphérique.

Cette prédilection pour le système nerveux, va de pair avec une certaine prédisposition, due soit à des lésions antérieures, soit à une fragilité préexistante de ce système.

De ce fait, nous constatons habituellement *au cours de la dengue*, une localisation du virus sur le système nerveux, donnant des formes nerveuses franches, et *pendant la convalescence* des localisations de ce virus, produisant des polynévrites, des diplégies, etc.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux *encéphalites* au cours de la dengue. Et en nous rapportant aux travaux et observations, faits par Mélissinos dans sa thèse d'Athènes, nous avons discuté dans notre étude critique non seulement leur existence cli-

nique, mais nous avons pu aussi considérer cette forme, d'après les faits histologiques, comme *une vraie encéphalite à réaction inflammatoire.*

VU : *Le Doyen,*

ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse.*

GUILLAIN.

VU et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AGRAMONTE A. — Some clinical notes upon a recent epidemic of dengue fever. (*New York Med. Journ.* Bd. 84, 1906).
- ALLAN J. C. — Damahoy dengue or three - day fever. (*Journ. of tropical medicine* Bd. 12, 1909).
- APOSTOLIDES, CHARRIOTIS, HADJISSARANTOS et FRANKIADAKIS. — Etude clinique sur l'épidémie de dengue d'Athènes en été 1928. (*Paris médical* 11 mai 1929).
- ARAVANTINOS A. — Klinische Erwaengungen über das dreitagefiebers und die dengue in Griechenland. (*Arch. für schiffs u. Tropenhyg.* Bd. 17, 1913).
- ASCHBURN and CRAIG. — Experimental investigations regarding the etiology of dengue fever with a general consideration of the disease. (*The Philippine Journ. of Science* Bd. 11, 1907).
- ASCHBURN and CRAIG. — Observation upon the etiology of dengue. (*Journal of trop. med.* 1909).
- AUBIN. — A propos des dengues exotiques. (*Presse médicale* 9 août 1930).
- AVARITSIOTIS E. — Sur le neurotropisme de la dengue. (*Annales de médecine* 30 : 5-14 juin 1931).
- BENSIS W. — L'épidémiologie de la dengue. Pandémie d'Athènes de 1928. (*Gazette des Hôpitaux* 29 avril 1931).
- BLANC, CAMINOPETROS, JOANNIDES, KONDOLEON, et PHOTAKIS. — Etudes sur la dengue. (*Extrait des Archives de l'Institut Pasteur Hellénique*, Tome II N° 2, 1930, Athènes).
- BRUMPT E. — La Dengue. Précis de Parasitologie.
- BUMKE OSWALD. — Lehrbuch der geisteskrankheiten. (*München* 1929).
- VAN DER BURG. — Das Dengefieber in Mense's. (*Tropenkrankheiten* 1 Aufl. Bd. 2, 1905).
- CATSARAS C. — La dengue et le système nerveux. (*Cliniki* 22 septembre 1928, Athènes).
- CATSARAS J. et LIVIERATOS. — Les trouvailles d'autopsie après la dengue. (*Société médicale d'Athènes*, p. 680, 1928).
- COSKINAS. — Société médicale d'Athènes, (p. 673, 1928).
- COUVY. — Dengue : Constatation de spirochètes dans le sang. (*Bull. Soc. de Path. Exot. Paris* 1914).
- COUVY. — Note sur deux épidémies de dengue à Beyrouth. (*Ann. de l'Inst. Pasteur, Paris* 1922).
- COZANET et VALLETEAU de MOUILLIAC. — Troubles psychiques de la Dengue. (*Encéphale* 1911, t. I, p. 27).
- CRAIG. — On the nature of the virus of yellow fever, dengue and Pappataci fever. (*New York Medic. Journ.* Bd. 93, 1911).
- CRAIG. — The etiology of dengue fever. (*Journ. Ann. Med. Assoc. Chicago* 1920).
- GALBI. — Sulla epidemia di febbre dengue in Grecia nel 1928.
- GHIANNOULATOS. — Aperçu clinique sur les séquelles nerveuses et psychiques de la dengue. (Un cas de pseudo-tabes). (*Revue Neurologique* 1931).

- GRAHAM. — Mosquitos and dengue. (*Médical record, Février ary 1902*).
- KIEWIET de JOUGE. — Lehrbuch der Besondere Pathologie u (*Thérapie Amsterdam 1899*).
- KONDOLEON et JOANNIDES. — Complications chirurgicales de la dengue. (*Iatrika Chronika, Athènes 1928*).
- KYRIAZIDÈS. — Recherches de laboratoire sur l'étiologie des complications inflammatoires de la dengue. (*Presse médicale 21 septembre 1929*).
- LE DANTEC. — Précis de Pathologie Exotique. (*Dengue t. II, p. 504, 1911*).
- MANOUSSAKIS E. — Recherches Etiologiques sur la fièvre dengue. (*Paris, Librairie Le François*).
- MÉLISSINOS J. — La Dengue et ses lésions anatomo-pathologiques. (*Thèse d'Athènes 1931*).
- MOUTOUSSIS K. — Recherches sur l'épidémiologie et étiologie de la dengue. (*Iatrika chronika, février-mars 1929, Athènes*).
- PAMPOUKIS. — La dengue en rapport avec quelques lésions du système nerveux. (*Athènes. Imprimerie Blastou 1929*).
- PAPADOPOULO, YOEL et HADJIGEORGES. — Sur les complications chirurgicales de la dengue. (*Presse médicale, 12 janvier 1929*).
- PAPASTRATIGAKIS. — La Dengue et le système nerveux. (*Cliniki, 22 septembre 1928, Athènes*).
- PAPASTRATIGAKIS. — Complications nerveuses et psychiques de la dengue. (*Iatrika Chronika, Athènes 1^{er} décembre 1928*).
- PHOTAKIS. — Les trouvailles d'autopsie après la dengue. (*Société médicale d'Athènes, p. 694, 1928*).
- PHOTAKIS. — Recherches anatomo-pathologiques du côté du système nerveux à la suite de la dengue. (*Société médico-chirurgicale d'Athènes, 19 décembre 1928*).
- SACORRAFO. — Etude clinique de la dengue (pandémie d'Athènes du mois d'août 1928). (*Presse médicale, 6 octobre 1928*).
- SCHRUMPF-PIERON. — Les complications fatales de la dengue (*Presse médicale, 13 février 1929*).
- SILLER, MILTON and PARKER HITCHENS. — Manila Bureau of Printing 1926.
- SILLER and SELLARDS. — Americ. — (*Journ. of trop. med. VIII, 1928*).
- SPATZ HUGO. — In Handbuch der Geisteskrankheiten. (*Band XI. Berlin. Die Anatomie der psychosen*).
- STEFANOPOULO. — Dengue et fièvre jaune. (Comptes rendus du 1^{er} Congrès de médecine et d'Hygiène. Marseille, 1932).
- STITT. — A study of the blood in dengue fever. (*Philippine journ. of Science Bd. 1, 1906*).
- TSIMINAKIS. — Comptes rendus de la Société médicale d'Athènes. p. 630, 1929.
- WEIMANN. — In Handbuch der Geisteskrankheiten. (*Band XI Berlin. Die Anatomie der psychosen*).
- YOUNIS D. — Etude sur l'épidémie de Dengue en Grèce en 1922. (*Thèse de Lyon 1930*).



FIG. 1. — Cellules nerveuses des circonvolutions cérébrales et des noyaux centraux ; α cellule pyramidale ; β γ δ cellules des noyaux centraux, avec tigrolyse centrale.

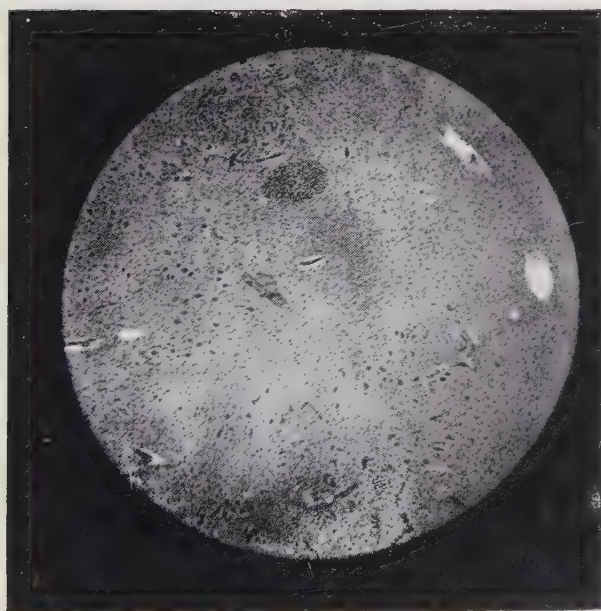


FIG. 2. — Deux foyers inflammatoires péri-vasculaires de la corticale des circonvolutions cérébrales (microphoto).

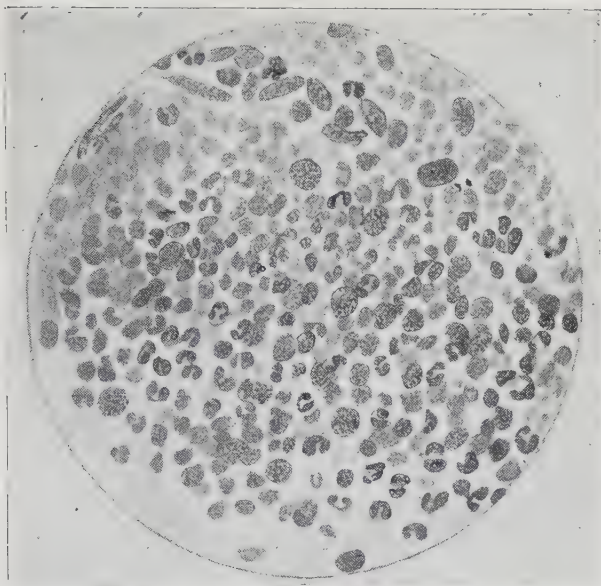


FIG. 3. — Dessin de la figure précédente (immersion 1/12 Zeiss).

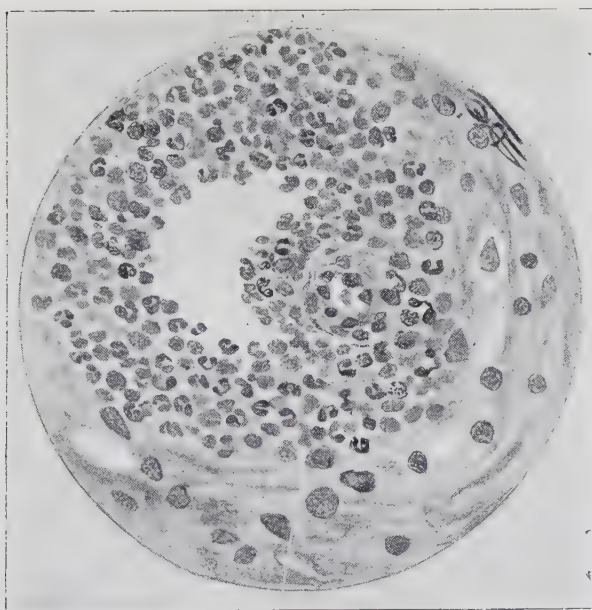


FIG. 4. — Foyer inflammatoire péri-vasculaire de la substance blanche de l'encéphale.

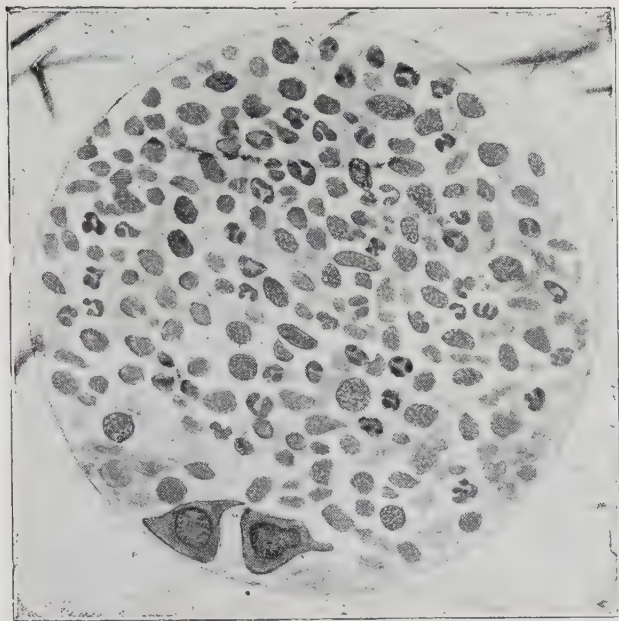


FIG. 5. — Bulbe, coupe à la hauteur du noyau du pneumogastrique ; on peut voir des éléments inflammatoires entre les cellules gliomateuses ; en bas deux cellules ganglionnaires (immersion 1/12 Zeiss).



FIG. 6. — Vaisseau plein des leucocytes et lymphocytes entre la substance grise et blanche des circonvolutions cérébrales (microphoto, Zeiss).

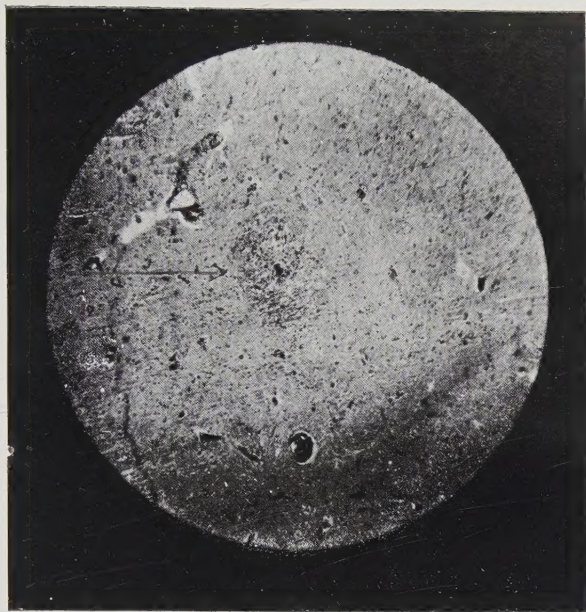


FIG. 7. — Coupe à la hauteur de la protubérance ; au centre foyer inflammatoire et hémorragique (microphoto).

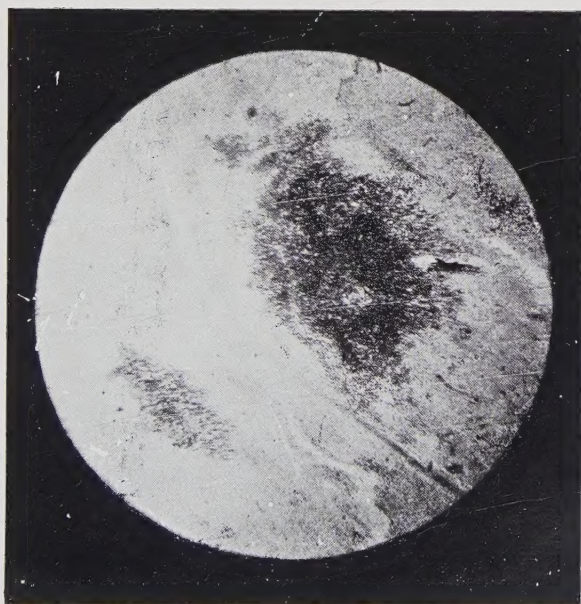


FIG. 8. — Foyers hémorragiques de la calotte (microphoto).

